



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPTO DE CONTROL NACIONAL/SUBDEPTO. DE SEGURIDAD/
SECCION DE BIOFARMACIA

FORMULARIO F-BIOF 06:

**PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIOS *IN VITRO* PARA OPTAR A
BIOEXENCIÓN DE ESTUDIOS DE BE *IN VIVO* PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA
TERAPÉUTICA (EQT)**

Solicitud Nº BF /	Fecha:
Código arancelario	Nº Comprobante pago arancel:

PATROCINANTE:
TITULO DEL PROTOCOLO:
FECHAS (Fechas De Inicio y de Término del Estudio)

0.1 ANTECEDENTES DEL SOLICITANTE		
Razón Social:	Rut:	
Carácter (laboratorio farmacéutico, representante de una empresa extranjera, otro, especificar):		
1.1 DOMICILIO LEGAL:		
Calle/Avenida	Nº:	
Región:	Comuna:	
Ciudad:	País:	
Código postal:	Teléfono:	FAX:
E-mail:		

1.2 DIRECCIÓN TÉCNICA (Químico Farmacéutico Acreditado en Chile):		
Nombre:		
Especialidad:		
Postítulos y/o Grados Académicos:		
1.3 DIRECCIÓN MÉDICA (Médico Farmacólogo Acreditado en Chile):		
Nombre:		
Especialidad:		
Postítulos y/o Grados Académicos:		
1.4. REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO (Persona que firma la solicitud)		
Nombre:		
Profesión:		
Documento Identidad (Tipo y N°) :		
02. ACTIVIDADES REALIZADAS (R) Y TERCERIZADAS (T)*		
ETAPA	R	T
Cinética comparativa de liberación-disolución		
Caracterización Biofarmacéutica del Principio Activo (Solubilidad)		
Caracterización Biofarmacéutica del Principio Activo (Permeabilidad) (si corresponde)		

*Nota: Se contemplan las actividades que realiza el propio centro y también las contratadas a terceros. Marque lo que corresponda. El solicitante deberá presentar toda la documentación legal (convenios y autorizaciones correspondientes). Adicionalmente, cada etapa de Caracterización biofarmacéutica podrá tercerizarse total o parcialmente (por ejemplo Estudio de Polimorfismo).

0.3 IDENTIFICACIÓN DE LOS CENTROS AUTORIZADOS		
3.1 IDENTIFICACIÓN DEL CENTRO O LABORATORIO BIOFARMACÉUTICO DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO CINÉTICO DE LIBERACIÓN DISOLUCIÓN		
Nombre o razón social:		
Calle/ Avenida:		N°:
Región:		Comuna:
Ciudad:		País:
Código postal:	Teléfono:	FAX:
Email:		
Jefe o coordinador del Centro:		

INVESTIGADOR RESPONSABLE		
Nombre		
Profesión:		
Especialidad y/o Grados Académicos:		
Teléfono:	FAX:	E-mail:
CO- INVESTIGADOR 1		
Nombre:		
Profesión:		
Especialidad y/o Grados Académicos:		
Teléfono:	FAX:	E-mail:
3.2 LABORATORIO QUE REALIZA LA CARACTERIZACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SOLUBILIDAD)		
Razón social.		Rut:
Calle/Avenida:		Comuna:
Nombre:		
Región:		
Ciudad:		País
Código postal	Teléfono	Fax
E-mail:		
Tipo de estudio que realiza:		
Investigador responsable:		
3.3 LABORATORIO QUE REALIZA LA CARACTERIZACIÓN BIOFARMACÉUTICA (PERMEABILIDAD)		
(a) Completar sólo si corresponde, vale decir, en caso de que la actividad haya sido tercerizada; (b) En caso de presentar resultados de literatura, debe adjuntarse toda la documentación científica pertinente en idioma original y su traducción completa al español).		
Razón social.		Rut:
Calle/Avenida:		Comuna:
Nombre:		
Región:		
Ciudad:		País
Código postal	Teléfono	Fax
E-mail:		
Tipo de estudio que realiza:		
Investigador responsable:		

04. DOCUMENTOS QUE DEBEN ACOMPAÑAR LA SOLICITUD	
4.1 DOCUMENTACIÓN GENERAL (si corresponde)	Página
Carta de Solicitud de Aprobación del Informe de Resultados de Estudios <i>in vitro</i> para optar a bioexención de estudios de BE <i>in vivo</i> , incluyendo su título completo, firmada por el patrocinante	
Copia de Resolución ISP de Aprobación del Protocolo correspondiente al estudio <i>in vitro</i> para optar a bioexención de estudios <i>in vivo</i> para demostrar EQT	
Comprobante de pago del arancel correspondiente a Revisión de Resultados de Estudios <i>in vitro</i> para optar a bioexención de estudios de BE <i>in vivo</i> para demostrar Equivalencia Terapéutica	
4.2 INFORMACIÓN SOBRE LOS PRODUCTOS A ESTUDIAR:	Página
4.2.1. PRODUCTO EN ESTUDIO (E):	
Principio Activo (Denominación Común Internacional; Nombre Químico) :	
Forma Farmacéutica y potencia	
Nombre Comercial	
Fotocopia de resolución de aprobación de registro del producto en estudio –si lo hubiere– o número de referencia mediante el cual se tramita la solicitud de Registro del Producto Farmacéutico	
Fórmula Quali-Cuantitativa	
Nº de los lotes del producto (E) , con los cuales se ha realizado el estudio	
Especificaciones de Calidad de las materias primas empleadas en la fabricación del producto (principio activo y excipientes).	
Especificaciones de Producto Terminado y Resultados de especificaciones de calidad del producto terminado para los lotes con los cuales se realiza el estudio (uniformidad dosis, test disolución, valoración etc)	
Fecha de Vencimiento del producto con el que se ha realizado el estudio	
Nombre del Laboratorio Elaborador	
Dirección del Lugar de Elaboración	
Fotocopia del Folleto de Información al Profesional aprobado, según cada caso en particular, de acuerdo a la normativa vigente del ISP	
4.2.2. PRODUCTO DE REFERENCIA (R) O COMPARADOR :	
Principio Activo (Denominación Común Internacional; Nombre Químico) :	
Forma Farmacéutica y potencia	
Nombre Comercial	
Nº de los Lotes del producto con el cual se ha realizado el estudio	
Nombre del Laboratorio Elaborador	
Dirección del Lugar de Elaboración	
Fecha de Vencimiento del producto con el que se ha realizado el estudio	

05. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO:	Página
<p>Se debe adjuntar el Cronograma del Estudio, indicando:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Las fechas reales de Inicio y de término ➤ La duración real de cada una de las etapas del estudio, indicando las modificaciones respecto del protocolo aprobado (si las hubiere) y las razones pertinentes 	
06. CONTENIDO DEL INFORME DE RESULTADOS :	Página
Título del estudio:	
Número y Fecha de la Versión del Informe de Resultados	
Nuevos antecedentes sobre el (los) principio(s) activo(s) referente a aspectos fisicoquímicos, farmacológicos, biofarmacéuticos y Perfil de Seguridad, si los hubiera	
Nuevos Antecedentes de estudios <i>in vitro</i> y de correlaciones <i>in vivo-in vitro</i>, si los hubiera	
6.1 RESULTADOS DE ESTUDIOS CINÉTICOS DE LIBERACIÓN- DISOLUCIÓN	Página
<p>Aparato y su Calibración:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Indicar Aparato de disolución utilizado ➤ Soluciones Tampones: Indicar su composición <p>Prueba de aptitud del sistema:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Resultados de la calibración mecánica. Se debe presentar resultados que avalen el cumplimiento de las especificaciones de parámetros críticos. En caso de emplear los métodos del canastillo (Método 1 USP) o de la Paleta (Método 2 USP): <ul style="list-style-type: none"> - Vaivén del Canastillo - Horizontalidad - Fluctuaciones de temperatura - Centrado de los ejes - Velocidad de Rotación de ejes - Vaivén del eje - Altura de canastillo ➤ Resultados de la Calibración Química: Se deben entregar resultados obtenidos con comprimidos calibradores e estándares de la USP, siguiendo las normas USP para los Aparatos 1 y 2. 	
<p>Metodología Analítica y Validación: Se debe presentar los resultados para cada uno de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Especificidad ➤ Rango ➤ Linealidad ➤ Exactitud ➤ Precisión ➤ Precisión Intermedia ➤ Robustez 	
Estabilidad de la solución estándar: Entregar resultados que avalen su estabilidad durante todo su período de empleo.	
Estabilidad de las muestras : Entregar resultados que avalen su estabilidad durante todo el período transcurrido desde el momento de extracción hasta el momento de su análisis	
Influencia del Filtro: Entregar resultados que permitan cuantificar su influencia y corrección, en caso de ser necesario.	

<p>Resultados de liberación–disolución de los productos (R) y (E) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Se deben obtener a partir de 12 unidades de ambos productos de tres lotes de fabricación industriales diferentes. ➤ Se deberá informar el porcentaje de fármaco disuelto en cada intervalo de prueba para cada unidad posológica individual ➤ Se deberá tabular el porcentaje promedio de fármaco disuelto, el rango (mayor y menor) de disolución y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa), para ambos productos, en los tres medios de disolución utilizados. Ver formato de tablas en Anexo II F-BIOF 06 ➤ Se deberá incluir una representación gráfica de los perfiles de liberación-disolución promedio para ambos productos (R) y (E) en los tres medios de disolución utilizados ➤ Se deberá entregar los resultados de factor de similitud (f2) , obtenidos en cada uno de los tres medios de disolución empleados ➤ En caso de que se trate de formulaciones de “MUY RÁPIDA DISOLUCIÓN”, solamente deberán entregarse los resultados individuales y promedio, de los porcentajes de fármaco disuelto en cada uno de los medios utilizados, que respalden la liberación-disolución del 85% del fármaco o más a partir de los productos, a los 15 minutos 	
<p>6.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SOLUBILIDAD DEL FÁRMACO</p>	<p>Página</p>
<p>Método de Prueba</p> <p>Se deberá explicitar claramente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ El Método Analítico utilizado ➤ Resultados de los parámetros de validación ➤ Composición de las Soluciones Tampones utilizadas ➤ Resultados de la estabilidad del fármaco en las soluciones tampones ➤ Resultados de solubilidad del principio activo en estudio: Se deben presentar en una tabla: <ul style="list-style-type: none"> -Resultados individuales de solubilidad, indicando el pH de la solución empleada, expresados en unidades de concentración (mg/mL) y el Volumen del medio requerido para disolver la mayor concentración posológica -Resultados Promedio -Desviación Estándar ➤ Representación gráfica de los resultados de solubilidad en la forma de un perfil de solubilidad versus pH 	
<p>6.3 RESULTADOS DE PERMEABILIDAD DEL FÁRMACO:</p>	<p>Página</p>
<p>Según corresponda, se deberá presentar:</p> <p>Antecedentes científicos válidos que respalden la alta permeabilidad del fármaco. En caso de realizar los estudios, se deberá adjuntar la información siguiente:</p>	
<p>Si se emplean estudios farmacocinéticos en seres humanos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Diseño del estudio ➤ Métodos y parámetros farmacocinéticos determinados ➤ Procedimientos analíticos utilizados, incluyendo resultados de validación de la metodología ➤ Resultados bioestadísticos 	

<p>Si se emplean métodos de permeabilidad directos: Los resultados deben incluir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Método de estudio utilizado, incluyendo Criterios de Selección de los sujetos humanos, animales o línea celular epitelial ➤ Descripción del método para calcular la cuantía de la absorción o de la permeabilidad ➤ Descripción explícita del método analítico utilizado y resultados de su validación ➤ Resultados Experimentales y bioestadísticos respecto de cuantía de absorción o de permeabilidad del principio activo en estudio y de los fármacos modelo utilizados 	
<p>Animales utilizados en el Estudio. Mantenimiento, Manejo y Eutanasia (Solamente si aplica): Se deberá entregar información explícita respecto de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Identificación de los animales utilizados en el estudio ➤ Proceso de mantenimiento y transporte de los animales ➤ Manejo Quirúrgico de los animales ➤ Condiciones de ayuno de los animales en el estudio ➤ Proceso de Eutanasia utilizado 	
<p>6.4 OTROS RESULTADOS</p>	<p>Página</p>
<p>ESTÁNDARES</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Certificado analítico de los estándares utilizados ➤ Resultados de validación contra el estándar primario (si se utilizó un secundario) ➤ Resultados que demuestren que los estándares internos empleados no interfieren en el análisis del analito que interesa. ➤ Resultados que demuestren que en todos los casos los estándares son trazables y cuentan con protocolos analíticos, y fueron almacenados conforme a las instrucciones del proveedor 	
<p>SOLVENTES Y REACTIVOS: Se debe presentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Certificados de Análisis 	
<p>AGUA</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Resultados de los ensayos realizados al agua utilizada en los estudios, según sea el caso, indicando la periodicidad de los mismos (Conductividad /resistividad) 	
<p>BALANZAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Balanzas analíticas utilizadas en el estudio, incluyendo características del sitio y condiciones de instalación ➤ Resultados del programa de mantenimiento y calibración de las balanzas utilizadas en el estudio correspondientes al período de realización del estudio 	
<p>HPLC y OTROS EQUIPOS DESTINADOS A LA CUANTIFICACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Descripción del HPLC y de todos los equipos destinados a la cuantificación ➤ Resultados del programa de mantenimiento y calibración periódica del HPLC y de los otros equipos de cuantificación empleados en el estudio, correspondientes al período. ➤ Planilla de uso de cada columna cromatográfica utilizada en el estudio, en donde se registre el tipo de columna, con qué principio(s) activo(s) fue utilizada y la cantidad de inyecciones realizadas en cada columna específica. 	
<p>CONGELADORES Y REFRIGERADORES</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Descripción de l (los) refrigerador(es) y congelador(es) utilizados en el estudio ➤ Resultados de los registros de temperatura obtenidos durante el estudio 	
<p>PEACHÍMETRO (pHmetro)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Descripción del equipo utilizado, con información sobre el uso, los cuidados de mantenimiento, limpieza y almacenamiento realizado a los electrodos. ➤ Resultados de verificación de la eficiencia de los electrodos del peachímetro ➤ Resultados de la calibración del equipo, utilizando por lo menos dos soluciones amortiguadoras con un pH por encima y otro por debajo del valor a medir 	

DECLARO RESPONSABLEMENTE QUE LA INFORMACIÓN PROPORCIONADA ES FIDEDIGNA

Centro: _____

Fecha: ____/____/____

Representante Legal Centro

Patrocinante:.....

Fecha:...../...../.....

.....
Representante Legal Patrocinante